

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ

Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В настоящее время пролиферативная патология занимает ведущие позиции в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз негативно влияет на естественную фертильность и качество жизни. Основу современной терапии генитального эндометриоза составляет гормональное лечение, которое направлено на нормализацию нарушенных гормональных взаимоотношений как одного из ведущих патогенетических звеньев. Главными критериями эффективности проведенного лечения являются купирование клинических симптомов заболевания и восстановление детородной функции у пациентов репродуктивного возраста.

Ключевые слова: аденомиоз, болевой синдром малого таза, консервативное лечение.

Аденомиоз представляет собой доброкачественный патологический процесс, характеризующийся появлением в миометрии эпителиальных и стромальных элементов эндометриального происхождения.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты аденомиоза в структуре гинекологической патологии и генеративной функции и составляет в среднем 37-45 %, а в структуре эндометриоза 40 % [1, 4, 15].

При этом эндометриоз является не только особо значимой проблемой в медицинском, социальном и индивидуально-психологическом плане, но и становится болезнью века в связи с ростом заболеваемости и тенденцией к прогрессированию и рецидивирующему течению.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, до сих пор лечение генитального эндометриоза представляет сложную и далеко не решенную проблему [2, 8, 17]. В настоящее время все большее предпочтение отдается медикаментозному лечению, которое должно по возможности повлиять на различные патогенетические звенья в развитии эндометриоза, особенно у пациентов репродуктивного возраста.

Большое количество исследований, связанных с гормональной терапией, в настоящее время не привело к полному выздоровлению [1, 5, 10]. Это связано с полисистемными нарушениями, которые являются основой в патогенезе данного заболевания. Поэтому лечение генитального эндометриоза направлено на коррекцию гормональных нарушений, иммунной, антиоксидантной терапии, улучшение процессов ангиогенеза, восстановление микроциркуляции и коррекции нейроэндокринных нарушений.

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения начальных стадий аденомиоза у пациентов репродуктивного возраста с применением гестагена (диеногеста) и комбинированного орального контрацептива.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК ВГМУ, в гинекологическом отделении Витебского областного клинического специализированного центра. В настоящее исследование вошли 91 пациент с начальными стадиями внутреннего эндометриоза.

Было проведено проспективное исследование гинекологических пациенток, обратившихся в данное учреждение с жалобами на хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию, гиперменорею и бесплодие неясного генеза. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование с целью исключения острых и хронических воспалительных заболеваний, вызванных специфической или неспецифической этиологией, и других заболеваний репродуктивной системы. Диагноз «аденомиоз» был выставлен на основании данных гинекологического исследования (бимануального), анамнеза, жалоб, лабораторных методов обследования, кольпоскопии, данных трансвагинальной сонографии с доплерометрией, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии и гистологических.

Все пациентки с аденомиозом были разделены на две группы: 1-ю группу составили пациенты, получавшие гестаген (диеногест) в непрерывном режиме в течение 6 месяцев (51 пациент); 2-я группа – пациенты, получавшие контрацептивное средство комбинированное (этинилэстрадиол 0,03 мг + диеногест 2 мг) в контрацептивном режиме в течение 6 месяцев (40 пациентов); 3-я группа – контрольная (практически здоровые) 20 пациенток.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовали бальную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Для исследования изменения микроциркуляции изучали агрегацию тромбоцитов с использованием анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 производства Республики Беларусь. В работе использованы

Таблица 1. Показатели агрегатограммы пациентов с аденомиозом и контрольной группы перед началом исследования

	Группы с аденомиозом	Контрольная группа
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	278,6 (251,3; 377,4)*	242,9 (202,4; 265,1)
Степень агрегации, %	86,5 (79,5; 93,4)*	70,4 (67,0; 72,0)
Скорость агрегации, %/мин	50,7 (43,7; 71,4)*	35,1 (32,2; 37,8)
Время агрегации, мин	4,4 (2,2; 6,1)*	6,8 (6,4; 7,4)

– среднее рассчитано по медиане (1-й и 3-й квартиль)

* при $p < 0,005$ значимо при сравнении основной с контрольной группой по всем показателям

унифицированные методы, сертифицированные анализаторы и реагенты.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью современных программ: вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, вычисляли процентное соотношение, применяли критерии Колмагорова-Смирнова, парный критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил $30,8 \pm 6,3$ года. По возрасту и антропометрическим данным пациенты в группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Средний возраст менархе у обследованных пациенток составил $14,5 \pm 0,6$ года, средняя продолжительность менструального цикла составила $28,1 \pm 1,6$ дня, средняя длительность менструации $6,5 \pm 1,4$ дня.

К основным жалобам можно отнести следующие: боли в области поясницы и внизу живота, усиливающиеся во время полового акта или при менструации; обильные и болезненные месячные; бесплодие. Синдром хронической тазовой боли внизу живота достоверно чаще встречался у пациентов с аденомиозом (78,1% против 5,0%; $\chi^2 = 26,63$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Диспареунию наблюдали у 47,3% пациентов с аденомиозом против 0%; $\chi^2 = 15,43$; $p < 0,001$. Бесплодие отмечали у 41,3% пациентов с аденомиозом против 0%; $\chi^2 = 13,21$; $p < 0,001$. Также пациенты с аденомиозом предъявляли жалобы по поводу снижения либидо – 29,7% ($\chi^2 = 7,84$; $p = 0,01$) и астеноневротического синдрома 42% ($\chi^2 = 14,85$; $p < 0,001$).

У пациентов с аденомиозом достоверно чаще было отмечено нарушение менструального цикла 70,3% пациентов ($\chi^2 = 24,76$; $p < 0,001$). В структуре нарушений менструальной функции превалировала преимущественно дисменорея (62,5%) и гиперменорея (50,0%). При анализе данных в подгруппах с аденомиозом отличий не отмечено до начала лечения. Анализируя характер нарушения менструальной функции у пациентов с аденомиозом и контрольной группы, статистически значимыми нарушениями явились в сравнении с контрольной: дисменорея ($\chi^2 = 13,74$; $p = 0,002$), гиперменорея ($\chi^2 = 9,88$; $p = 0,002$). Сочетание альгоменореи и гиперменореи отмечено у 38 пациентов, что составило 41,8%.

Перед началом лечения у обследуемых пациентов с аденомиозом было выявлено статистически значимое изменение параметров агрегатограммы в сравнении с контрольной группой (таблица 1).

У пациентов с аденомиозом при обследовании была отмечена гиперагрегация: повышение степени агрегации до 86,5 (79,5; 93,4)% и скорости агрегации тромбоцитов до 50,7 (43,7; 71,4)%/мин, снижение времени агрегации до 4,4 (2,2; 6,1) мин и повышение уровня количества тромбоцитов до 278,6 (251,3; 377,4) $10^9/\text{л}$. (в пределах допустимых норм) в сравнении с контрольной ($p < 0,005$). Различий между группами с аденомиозом выявлено не было. Это свидетельствует о том, что при эндометриозе происходит нарушение микроциркуляции, истощение компенсаторных механизмов и выраженная гипоксия.

Через 6 месяцев консервативного лечения, анализ результатов исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с аденомиозом выявил определенные закономерности. Анализ степени агре-

Таблица 2. Показатели агрегатограммы через 6 месяцев лечения

		1 – группа	2 – группа	Контроль
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	До	286,9 (251,8; 381,0)	278,3 (248,3; 312,4)	242,9 (226,4; 248,4)
	После	269,4 (248,7; 281,3)*	266,9 (244,5; 293,1)	242,9 (202,4; 265,1)
Степень агрегации, %	До	87,2 (79,1; 100,6)	84,8 (79,4; 93,4)	70,4 (67,6; 71,3)
	После	72,3 (60,7; 78,4)*	79,3 (73,9; 85,9)*	68,7 (67,0; 71,4)
Скорость агрегации, %/мин	До	52,9 (43,3; 74,6)	50,7 (44,5; 70,6)	35,1 (33,6; 37,8)*
	После	36,6 (31,4; 42,5)*	44,5 (40,5; 50,4)*	36,2 (34,0; 37,4)
Время агрегации, мин	До	5,0 (2,0; 6,4)	4,0 (2,1; 6,1)	6,8 (6,5; 7,2)
	После	7,0 (6,0; 9,1)*	5,6 (4,1; 7,1)*	7,1 (6,4; 7,4)

– среднее рассчитано по медиане (1-й и 3-й квартиль)

* при $p < 0,005$ значимо внутри подгруппы

Таблица 3. Характеристика менструальной функции у пациентов с аденомиозом до и после лечения, через 6 месяцев

Характер менструальной функции		1 – группа, n =51(100 %)	2 – группа, n =40 (100 %)
Нормальный менструальный цикл	До	15 (29,4 %)**	12 (30 %)
	После	39 (76,5 %)	3 (7,5 %)*
Дисменорея	До	22 (43,1 %)**	18 (45,0 %)
	После	-	16 (40,0 %)
Гиперменорея	До	18 (35,3 %)**	14 (35,0 %)
	После	1 (2,0 %)	12 (30,0 %)
Гипоменорея	До	8 (15,7 %)	5 (12,5 %)
	После	7 (13,7 %)	15 (37,5 %)
Опсоменорея	До	3 (5,9 %)	2 (5,0 %)
	После	3 (5,9 %)	2 (5,0 %)
Ациклические кровянистые выделения	До	4 (7,8 %)	3 (7,5 %)
	После	-	3 (7,5 %)

* -при сравнении 1 и 2 – групп статистически значимо ($p < 0,05$).

** - при сравнении в 1 – группе до и после лечения ($p < 0,05$)

гации показал, что в 1 – группе отмечено статистически значимое снижение данного показателя: так, среднее снижение составило 15,4 (95 % ДИ 12,6÷18,3) %, при $p < 0,001$, а в 2 – группе отмечено также статистически значимое снижение – 5,0 (95 % ДИ 1,9÷8,0) %, при $p < 0,003$. Дисперсионный анализ с повторными измерениями значимости метода лечения выявил, что лечение диеногестом является эффективным ($F=26,82$; $p < 0,001$). Также данный анализ выявил, что метод лечения в 1 – группе является более эффективным на основе анализа скорости агрегации тромбоцитов до и после лечения ($F=14,08$; $p < 0,001$), времени агрегации 2,2 (95 % ДИ 1,6÷2,8) %, при $p < 0,001$. Данные представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют, что диеногест положительно влияет на нормализацию микроциркуляции, а значит, способствует регрессу данного патологического процесса.

Что касается болевого синдрома, то через 6 месяцев все пациенты с аденомиозом 1 группы отмечали отсутствие болевого синдрома по шкале ВАШ, что составило 0,91 балла, и в 98 % случаев исчезла диспареуния (0,98 балла). В то время пациенты 2 группы болевой синдром отмечали в 29 % (по шкале ВАШ составило 4,6 балла), и диспареуния отмечена у 21 % (3,8 балла).

Данные о характере менструальной функции после лечения в 1 и 2 – группе через 6 месяцев представлены в таблице 3. Как видно из таблицы 3, статистически значимое улучшение менструальной функции наблюдали в 1 – группе после применения диеногеста (29,4 % против 76,5 %; $\chi^2=22,67$; $p < 0,001$), дисменорея отсутствовала ($\chi^2=25,02$; $p < 0,001$), гиперменорея сохранилась лишь у 1-го пациента ($\chi^2=16,98$; $p < 0,001$). Нормализация менструальной функции отмечена и во второй группе, но анализируя характер менструальной функции, достоверное улучшение произошло в группе пациентов, получавших супрессивную гормонотерапию диеногестом.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что золотым стандартом в диагностике эндометриоза является лапароскопия и гистология, нельзя игнорировать особенности характера менструальной функции и клинических проявлений,

что может позволить своевременно диагностировать аденомиоз на начальных стадиях и тем самым позволит своевременно провести необходимую терапию, влияющую не только на репродуктивную функцию, но и на соматическое здоровье.

Болевой синдром занимает ведущую роль в патогенезе эндометриоза в связи с повышением уровня медиаторов воспаления в эндометриоидном очаге. В настоящее время получены различные данные об эффективности диеногеста и уменьшении уровня TNF-а и IL1b1, и тем самым подавляется экспрессия ФРН в эндометриоидной ткани, что способствует уменьшению болевого синдрома. Поэтому данные, полученные у 2 группы, где синдром тазовых болей достоверно чаще сохранился у пациентов после применения комбинированных контрацептивов ($\chi^2=8,97$; $p < 0,001$) в отличие от 1 группы, где показатели были значительно выше, говорят в пользу применения диеногеста.

В результате анализа полученных нами данных было выявлено, что менструальная функция у пациентов после применения диеногеста статистически значимо улучшилась ($\chi^2=22,67$; $p < 0,001$). Альгодисменорея исчезла у всех пациентов ($\chi^2=34,42$; $p=0,001$), гиперменорея сохранилась только у одного пациента ($\chi^2=4,91$; $p=0,027$). Анализ менструальной функции подтверждает, что применение диеногеста приводит к лучшему результату, чем комбинированные оральные контрацептивы, а также позволило нормализовать сосудистотромбоцитарное звено.

Таким образом, применение диеногеста 2 мг у пациентов с начальными стадиями аденомиоза в репродуктивном возрасте является эффективным на основании оценки характера менструальной функции и болевого синдрома. Проведение супрессивной гормонотерапии, ориентированной на коррекцию основных жалоб и патогенетических звеньев заболевания, позволяет существенно улучшить качество жизни пациенток с генитальным эндометриозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, Л.В. Роль современной гормонопродуцирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза

- / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 66–77.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: рук. / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
 3. Бурлев, В.А. Клеточная пролиферация и апоптоз в эндометрии у женщин при перитонеальном эндометриозе/ В.А. Бурлев, С.В. Павлович, Н.И.Волков// Проблемы репродукции. – 1999. – №2. – С. 48–51.
 4. Волчкова, В.А. Актуальность исследования и лечения болевых синдромов/ В.А. Волчков, В.И. Страшнов // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. – С–Петербург: СПбГМУ, 2001 – С. 29–31
 5. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
 6. Грищенко, В.И. Гормонально-иммунологический гомеостаз у больных эндометриозом / В.И. Грищенко, Н.А. Щерби-на, Л.В. Потапова //Междунар. мед. журн.–2001.–№4.–С. 29–32.
 7. Гинекология: от пубертата до постменопаузы. Руководство / под ред. Э.К.Айламазян: МЕДпресс-информ, 2007. – 512 с.
 8. Давыдов, Ф.И. Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы / Ф.И. Давыдов, В.М. Пашков // Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 53–60.
 9. Клинико-гормональная характеристика больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием /Е.В. Ермолова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМ. – 2005. – №5(43). – С. 28–32.
 10. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
 11. Пересада, О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Мед. новости. – 2009. – №14. – С. 38–41.
 12. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина. – Москва, 2013. – 86 с.
 13. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 320.
 14. Ярмолинская, М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие / – СПб., 2013. – 64 с.
 15. Bedaiwy, M.A. Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility/ M.A. Bedaiwy // SRM. – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 10–14
 16. Bulun, S.E. Mechanisms of Disease-Endometriosis / S.E. Bulun// N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 94–103.
 17. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial / T. Strowitzki [et al.] // Hum Reprod. – 2014. – Vol. 25. – P. 633–641.
 18. Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32 (7):1-28.
 19. Liu, J.H. Management of the adnexal mass / J.H. Liu, K.M. Zanotti // Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 117, №6. – P. 1413–1428.
 20. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development / H. Kobayashi [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. –№24. –P. 362–368.
 21. Ovarian Endometrioma: What the Patient Needs / Endometriosis Treatmen Italian Club // J.Minim. Invasive Gynecol. – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 505–516.
 22. Templeman, C. Adolescent endometriosis / C. Templeman // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2009. – Vol. 36. – P. 1901– 1910.

CLINICAL EFFICACY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ADENOMYOSIS IN THE REPRODUCTIVE AGE AT THE INITIAL STAGES

T.S. Divakova, L.N. Eliseenko

The Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Higher Qualification
Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

At present, proliferative pathology occupies leading positions in the structure of gynecological morbidity and fertility disorders in women of time reproductive age. Endometriosis negatively affects the natural fertility and quality of life. The basis of modern therapy of genital endometriosis is hormonal treatment, which is aimed at normalizing disturbed hormonal relationships as one of the leading pathogenetic links. The main criteria for the effectiveness of treatment are the relief of clinical symptoms of the disease and restoration of reproductive function in the patients of reproductive age.

Key words: adenomyosis, pelvic pain syndrome, conservative treatment.